

UNIVERSITE DE GENEVE
Section d'ophtalmologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Jean BABEL

UNE ETUDE COMPARATIVE
DU TAUX D'IMMUNOGLOBULINES LACRYMALES
DANS L'HERPES SIMPLEX ET
D'AUTRES AFFECTIONS OCULAIRES

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

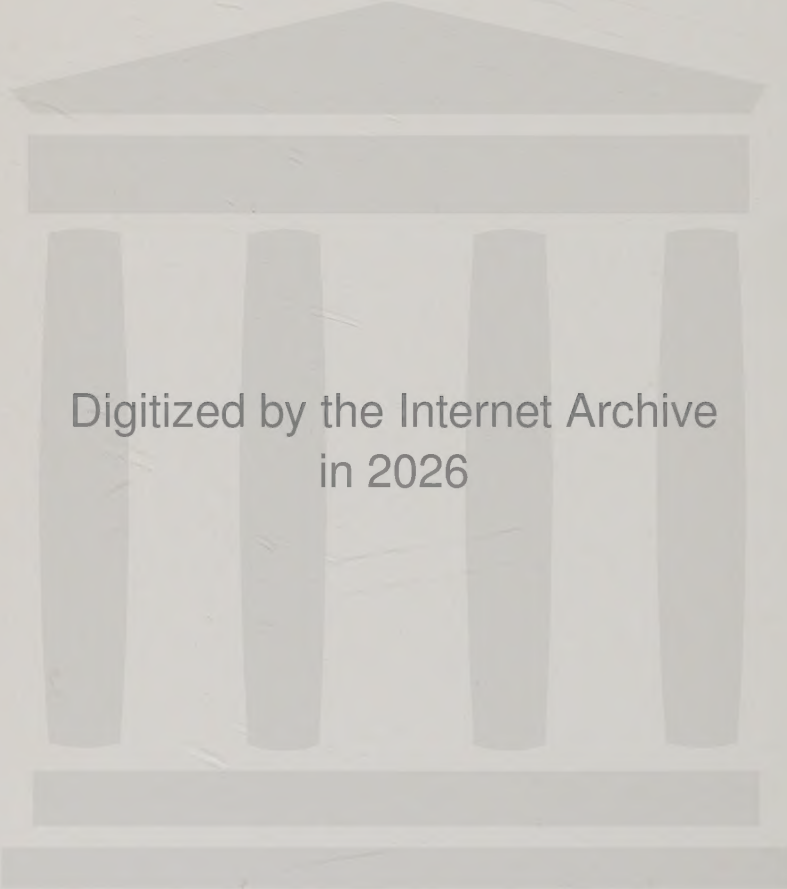
Marianne GUTH-SZEKELY

de

Genève

Thèse No 3540

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545919_0067

UNE ETUDE COMPARATIVE
DU TAUX D'IMMUNOGLOBULINES LACRYMALES
DANS L'HERPES SIMPLEX ET
D'AUTRES AFFECTIONS OCULAIRES

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Marianne GUTH-SZEKELY

de

Genève

Thèse No 3540

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Jean Babel, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 8 octobre 1976

Le doyen :
Marcel Jenny

Thèse No 3540



Mes remerciements les plus sincères pour les conseils et la compréhension que m'a accordés le Professeur Jean Babel, pour la précieuse coopération du Dozent Docteur Martin Pantlitschko et la patience de Madame Marguerite Felber.

A MA MERE

A MON MARI

ET A MES ENFANTS

HISTORIQUE

Horner suggère en 1871, la relation entre les différentes formes d'herpès : labial, facial, génital et cornéen, en se basant sur des observations cliniques. En 1920, Grüter transfère l'infection herpétique d'un lapin à la cornée d'un homme aveugle, prouvant ainsi l'existence du virus spécifique dans le liquide de la vésicule herpétique. Ses travaux furent rapidement confirmés par ceux de Lipschütz en Autriche (1920), de Levaditi et ses collaborateurs en France (1921-1932) de da Fano (1922-1924) et Perdran (1922-1928) en Angleterre, de Goodpasture et Teague aux Etats-Unis (1923).

MORPHOLOGIE DU VIRUS

Le virus herpétique est une petite particule polyédrique d'un diamètre de 1050 Å, composée d'un noyau central d'acide désoxyribonucléique (DNA) et d'une capsule protéinique recouverte d'une enveloppe lipidique.

MECANISMES DE L'INFECTION

L'on sait que deux groupes de virus herpétique (VH) infectent l'homme : le type I, qui est généralement responsable des maladies récurrentes de l'oeil et des lèvres et le type II, qui est associé aux infections génitales mais qui peut occasionnellement causer une kératite chez les nourrissons.

REPRODUCTION VIRALE

A son entrée dans une cellule, le virus se trouve à l'intérieur d'une vacuole cytoplasmique et perd son enveloppe lipidique. Une phase d'éclipse de 4 à 8 heures intervient avec disparition du virus jusqu'au moment où des particules virales nouvellement formées apparaissent dans le noyau. Durant la phase d'éclipse, le virus soumet le DNA et les mécanismes producteurs de protéines de la cellule à ses propres besoins, la réplication du virus. Vers le moment où apparaissent les particules virales dans le noyau de la cellule hôte, la chromatine du noyau est repoussée de côté et il y a une augmentation importante du DNA nucléaire.

LIBERATION DU VIRUS

Le système tubulaire des cellules épithéliales semble être responsable de la libération du virus par un processus de "phagocytose inverse". Le microscope électronique montre des tubules cytoplasmiques très ramifiés dont une extrémité est rattachée à la membrane nucléaire et l'autre à la membrane cytoplasmique.

Le virus herpétique peut changer son affinité d'un dermatrophisme à un neurotrophisme. Lors de l'inoculation de virus herpétique à la cornée d'un lapin, l'infection se propage le long du nerf trijumeau pour produire une encéphalite. Le virus zoster-varicelle montre une action semblable.

La desquamation des cellules infectées et la cytolyse sont la cause de la libération du virus dans le sac conjonctival.

LOCALISATION DU VIRUS

On peut retrouver le virus dans les couches de la cornée, dans les nerfs du stroma cornéen et dans les tissus annexes. Ainsi le nerf trijumeau et peut-être d'autres parties du système nerveux central peuvent être considérés comme des réservoirs viraux. On peut isoler le virus de la salive et des larmes, même entre des attaques de la maladie. Il peut s'agir d'une multiplication virale chronique dans les glandes lacrymales et salivaires et peut-être même dans des muqueuses. L'énucléation des lapins infectés n'a aucun effet sur la production virale, ce qui conduit à penser que les annexes élaborent les particules infectieuses et les libèrent ensuite dans le liquide lacrymal.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie d'une infection herpétique aiguë est la suivante : l'antigène de l'agent toxique se combine avec l'anticorps pour former un complexe. Les cellules polynucléaires subissent l'influence de la chimiotaxie du complexe antigène-anticorps en présence de complément et libèrent des enzymes hydrolytiques. Une nécrose des tissus en résulte. La desquamation des cellules mortes donne naissance à des lésions de l'épithélium cornéen. Ces lésions ont des formes différentes : petites taches ponctuées et vacuoles. Elles peuvent se réunir pour former des figures dendritiques ou des ulcères géographiques qui, s'ils progressent en profondeur, peuvent conduire à des lésions du stroma, voire des perforations.

Selon les statistiques, approximativement 90% de la population ayant dépassé la puberté a des anticorps indiquant une infection à VH infraclinique dans le passé.

L'ETIOPATHOLOGIE DE LA REACTIVATION

L'étiopathologie de la réactivation d'un herpès quiescent n'est pas connue. Beaucoup de facteurs peuvent déclencher une rechute : fièvre, coup de soleil, allergies, émotions, menstruations, infection des voies respiratoires supérieures, ou traumatisme mécanique. La récurrence apparaît au même endroit que les lésions précédentes. Chez des patients qui subissent une première attaque de kératite dendritique, on trouve un taux de récurrence de 25 à 26% en deux ans, et chez ceux qui subissent une seconde attaque, le taux de récurrence est de 43% en deux ans.

Lors d'une rechute, le virus herpétique envahit le stroma par contact direct. On trouve une aire centrale d'oedème cornéen avec des plis dans la membrane de Descemet et habituellement des précipités sur l'endothélium limités à la superficie atteinte.

Des infiltrats caséux blanchâtres apparaissent dans le stroma, accompagnés de nécrose du collagène et d'infiltrations lymphocytaires intralamellaires. Une ulcération profonde de la cornée avec formation d'une descemetocèle ou même d'une perforation peut se produire soit comme résultat direct de l'infection herpétique, soit par surinfection. Parfois l'ulcère provient d'une bulle d'épithélium rompu se trouvant sur un stroma oedémateux. L'uvéite grave et le glaucome secondaire sont d'autres complications possibles. La guérison se fait par une cicatrisation dense.

ASPECT IMMUNOLOGIQUE DE LA K.H.

La kératite herpétique, comme les autres maladies infectieuses, dépend de l'équilibre entre la virulence de l'agent et la résistance de l'hôte. Les défenses connues de l'hôte, à part les réactions inflammatoires sont les anticorps sériques, les anticorps sécrétoires et l'interféron.

AC sériques

Les anticorps sériques apparaissent vers le 6e-7e jour après le premier contact avec l'antigène et leur taux atteignent le maximum vers le 11e-12e jour, les yeux présentent une opacité nuageuse associée à une kératite disciforme, qui, d'après de nombreux auteurs n'est autre qu'une réaction d'hypersensibilité. La réponse favorable aux corticostéroïdes dans beaucoup de cas de kératite disciforme parle en faveur de cette hypothèse. Des réactions d'hypersensibilité ont été trouvées chez l'homme et chez les animaux d'expérience et elles ont les caractéristiques d'une hypersensibilité retardée comme Lausch et al (1966) l'ont démontré. Histologiquement, elle a les caractéristiques d'une hypersensibilité de type tuberculinique; elle se développe tard et peut être transférée par les cellules et non par le sérum. De la même façon, il a été démontré que l'oeil du cobaye, comme

la peau peut participer à cette hypersensibilité retardée à l'antigène soluble du VH avec un oedème passager mais important de la cornée.

Les tissus réticulo-endothéliaux, riches en macrophages sont remarquablement résistants aux attaques même par de grandes quantités d'immuno-complexes. Ces complexes qui attirent les polynucléaires par chimiotaxie sont extrêmement vulnérables à la phagocytose. Contrairement à ce qui se passe d'ordinaire dans les réactions anaphylactiques aiguës, où les bons producteurs d'anticorps sont les plus vulnérables, les maladies chroniques en relation avec une exposition prolongée à des petites quantités d'antigène d'origine endogène ou exogène sont plus probables chez les sujets dont la formation d'anticorps est diminuée.

Des études de réinfection chez des lapins qui étaient inoculés pas scarification cornéenne ont été limitées par le taux de mortalité élevé. Cependant les résultats indiquent que l'anticorps circulant peut protéger contre une inoculation par voie conjonctivale et offre une protection partielle. La protection était plus grande dans l'oeil infecté auparavant que dans l'oeil vierge. Ces résultats suggèrent qu'il y a facteur de résistance cornéen autre que l'anticorps systémique.

AC sécrétoire

L'anticorps sécrétoire, SIgA se trouve dans les muqueuses de l'organisme situées dans l'intestin grêle, la bile, la salive, les larmes. Une analyse quantitative a démontré que le taux de gamma globuline/albumine de la salive est 6 à 8 fois plus élevé que celui du sérum. Il s'agit de gamma-globuline type gamma-1A. S'agit-il d'un transport sélectif de la gamma-1A à partir du sérum ou bien d'une synthèse locale dans certaines glandes et muqueuses ? L'immunoglobuline A semble être un anticorps très efficace contre le virus herpétique, mais malheureusement elle est peu active dans les yeux enflammés qui contiennent également de l'IgG qui diminue peut-être son efficacité. Ceci, ou bien le fait que le virus est protégé par l'enveloppe virale pourra expliquer pourquoi le VH se propage d'une cellule à une autre même en présence d'un anticorps neutralisant.

Complément

Le complément neutralise le VH en provoquant une immuno-aggrégation. L'anticorps nécessitant le complément se comporte dans le sérum après une infection récente comme un anticorps monovalent puisqu'il sensibilise le virus à l'action du complément, mais les immuno-aggrégats ne se développent pas avant que le complément soit ajouté.

Chaque aggrégat contient plusieurs virions et molécules d'anticorps. Le titre d'infection est réduit proportionnellement au degré d'immuno-aggrégation. L'immunosérum tardif est polyvalent puisque capable d'agglomérer et de neutraliser un virus en l'absence de complément. Cependant le

complément peut augmenter l'activité neutralisante d'un tel immunosérum tardif.

Interféron

C'est une protéine produite par les propres cellules de l'hôte qui interfère avec la réplication virale dans les cellules adjacentes non infectées de l'hôte, aussi bien que la cellule-cible infectée à l'origine. Elle est spécifique de l'espèce. L'interféron est une protéine plus petite que le virus d'influenza. Sa stabilité est relativement indépendante du pH et il peut être conservé par congélation. Il est d'une antigénicité et d'une toxicité basses. Il semble qu'il procure une première ligne de défense contre une maladie virale, étant produit au début de l'infection et agissant au niveau intercellulaire pour limiter ou empêcher la réplication virale. Il présente un large spectre d'activité anti-virale. Il n'a pas d'effet direct sur les virus eux-mêmes, mais il inhibe la synthèse des particules infectieuses en induisant la cellule à former une protéine de translation inhibitrice, qui empêche la cellule de lire le code génétique du virus, et par là bloque la synthèse des composés viraux essentiels.

Les membres du groupe VH ont invariablement été les moins sensibles au cours des études sur l'interféron, aussi bien dans des cellules embryonnaires de poulet que dans des cellules humaines.

DETERMINATION DU TAUX D'IMMUNOGLOBULINE DANS LES LARMES

Taux de protéines dans le liquide lacrymal

La quantité de liquide lacrymal produite journallement a été déterminée par plusieurs auteurs avec des différences assez considérables. Cela va de 0,61 — 1,35 ml à 2 — 12 ml et cela peut atteindre 14,4 — 28,8 ml par heure. Les données des auteurs diffèrent également au sujet du contenu en protéines du liquide lacrymal. C'est ainsi que Sapse et al. (1969) indiquent un contenu de 700 — 720 mg%, alors que Roeth (1922) ne donne que 256 — 600 mg%. Erikson et coll. (1956) ont établi un écart de dispersion bien plus grand, à savoir 390 — 2900mg%. On trouve une concordance plus grande pour le pourcentage de globulines, puisque tous les auteurs indiquent en général qu'il représente 40 — 45% des protéines locales.

Méthode et matériel

Comme groupe de contrôle, nous avons pris :

- 1) 14 enfants de 1-14 ans, qui venaient en polyclinique pédiatrique pour un examen pré-opératoire en vue d'une amygdalectomie.

- 2) 66 patients de 20 à 80 ans, qui venaient en polyclinique de médecine pour un examen à la suite de différentes maladies (cœur, poumons, articulations, foie, etc) sans avoir cependant d'altérations oculaires visibles ou une affection des yeux à leur connaissance.

Comme groupe expérimental, nous avons choisi des personnes qui venaient consulter à la Clinique ophtalmologique pour différentes maladies oculaires. En tout, nous avons choisi 42 patients qui répondaient aux diagnostics suivants :

— Herpès simplex	16 patients
— Glaucome chronique simple	5 "
— Rétinopathie diabétique	9 "
— Blepharo-conjonctivite	1 "
— Dégénérescence maculaire	3 "
— Vice de réfraction	5 "
— Corps étrangers cornéens	3 "

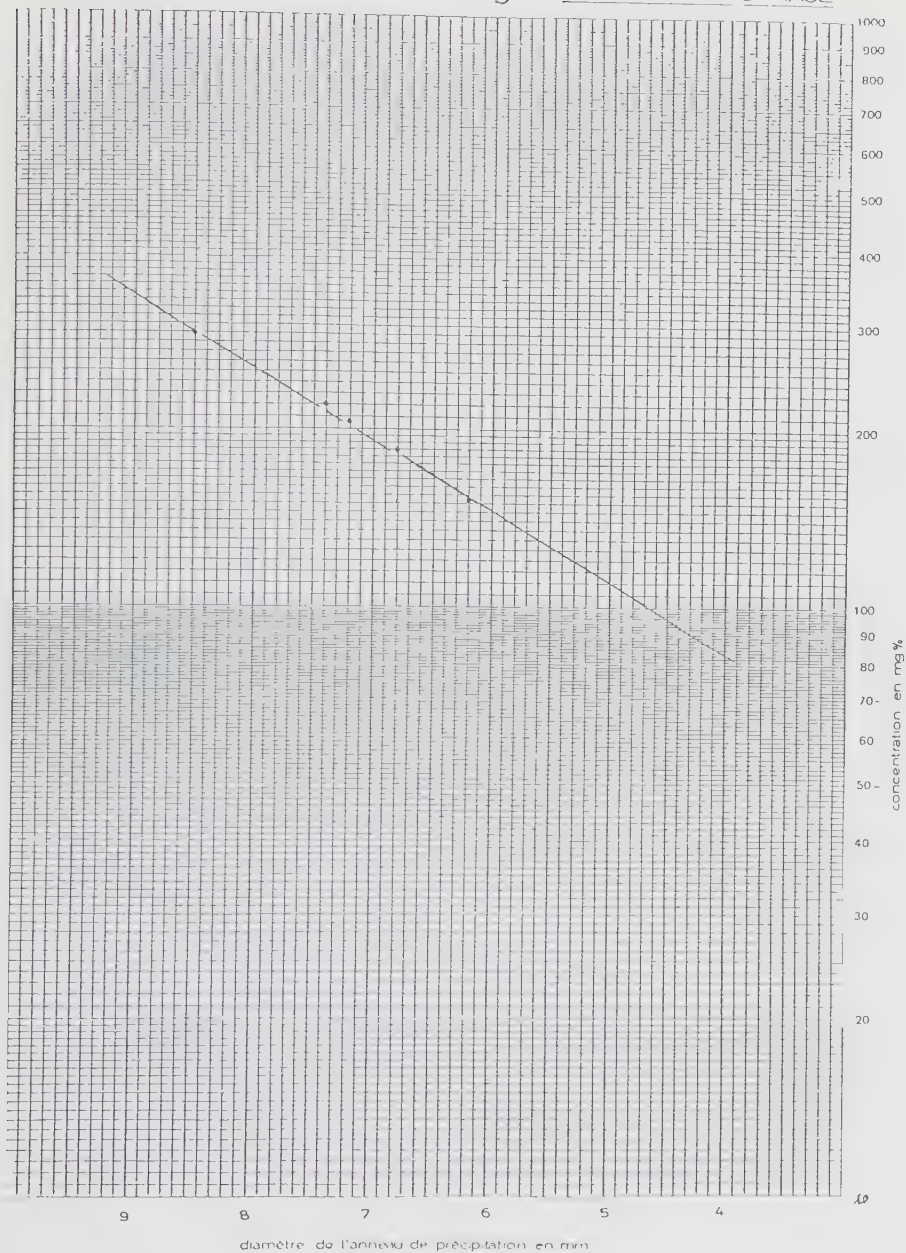
Pour provoquer la production du liquide lacrymal, il existe un nombre considérable de méthodes qui, selon les indications de Krause (1959), Sapse et coll. (1969), Roeth (1922), Brunish (1968), ont bien montré une différence dans le temps et la durée de la réaction selon l'agent, mais n'ont aucune influence sur la composition du liquide lacrymal. En suivant les indications de Kuehl (1971), nous avons décidé de provoquer cette production au moyen de sucre brut en poudre très fine, puisque cette substance provoquait le moins de plaintes subjectives. Dans la plupart des cas, il suffisait d'une seule instillation d'environ 100mg dans le sac conjonctival inférieur pour obtenir une excellente sécrétion de larmes (20-30 μ l).

Après avoir soigneusement lavé les paupières et les joues à l'eau distillée, nous avons recueilli le liquide lacrymal au bord de la paupière inférieure au moyen de capillaires spécialement préparés, dont l'extrémité était arrondie à la chaleur (afin de supprimer les risques de blessures) et dont la surface intérieure était recouverte d'héparinate de lithium pour prévenir une précipitation ou une absorption de la fraction protéinique à grosses molécules; ces capillaires ont été bouchés avec de la plasticilline.

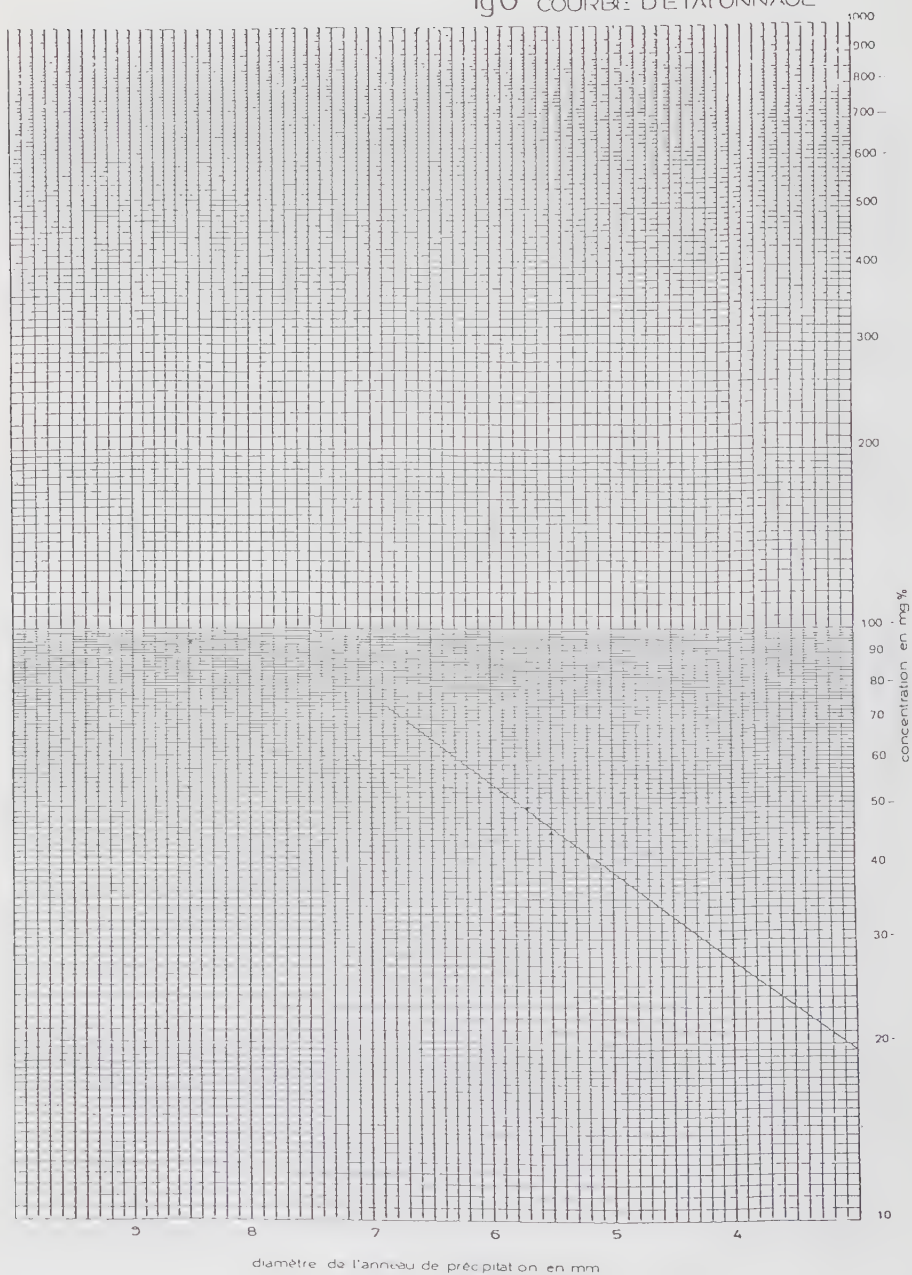
Pour la détermination des immunoglobulines, nous avons utilisé la méthode de Manzini, avec des plaques L.C. (low Concentration) telles qu'on peut les obtenir couramment (Behring, Hyland, Oxford). Ces plaques ont l'avantage qu'il suffit de 5 μ l pour la détermination quantitative d'une immunoglobuline. Ainsi que nous l'avons décrit plus haut, on réussit, au moyen d'une seule instillation de sucre brut à obtenir 20-30 μ l de liquide lacrymal. Pour la détermination des immunoglobulines G et M, le liquide lacrymal a été utilisé non dilué, alors que pour l'immunoglobuline A, nous avons dû le diluer à raison 1 : 3 avec une solution physiologique.

Nous avons ensuite mesuré le diamètre de l'anneau de précipitation, dont la grandeur peut être reportée sur du papier semi-logarithmique et

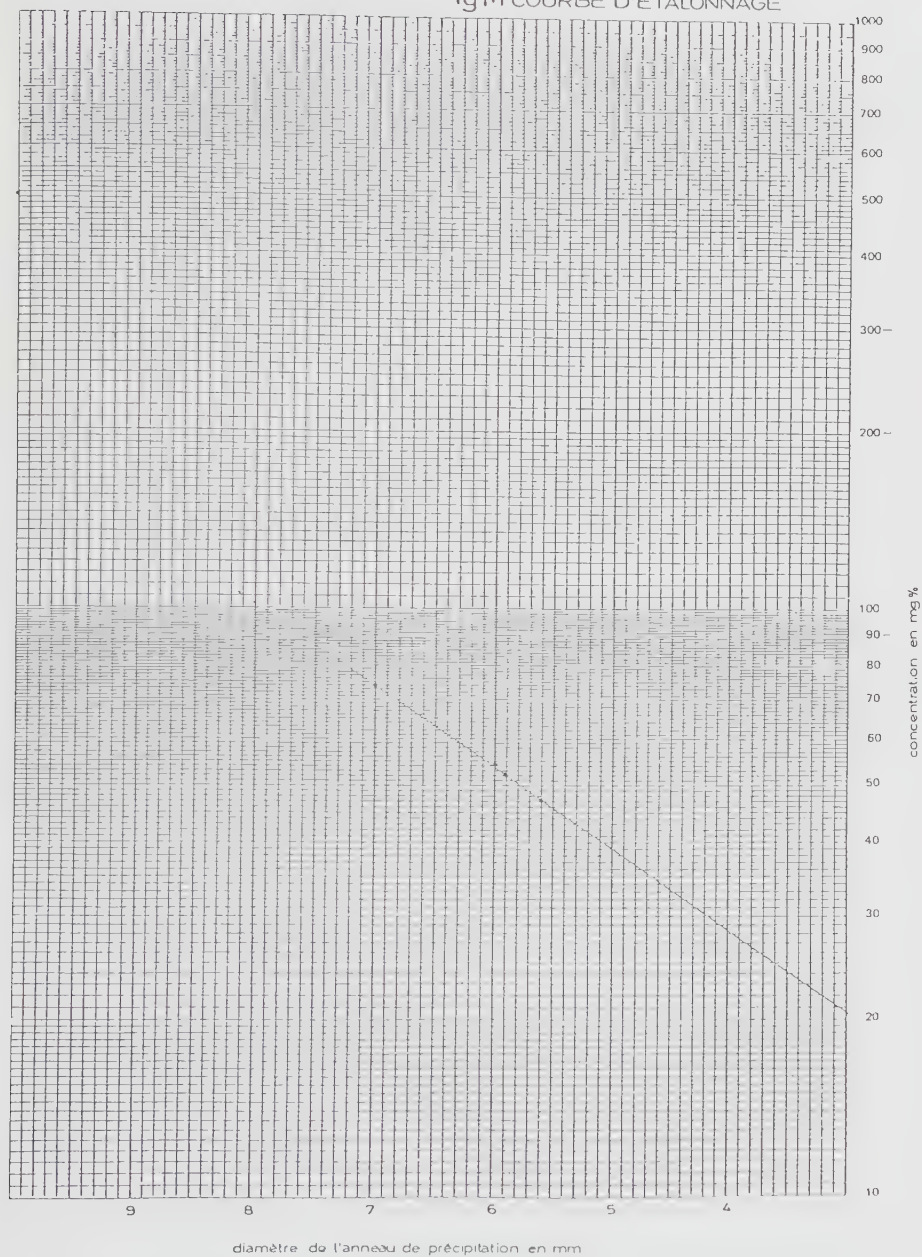
Ig A COURBE D'ETALONNAGE



IgG COURBE D'ETALONNAGE



IgM COURBE D'ETALONNAGE



est en relation directe avec la concentration en immunoglobulines. Pour l'étalonnage, nous avons utilisé des courbes standard en diluant des sérums humains de la maison Behring avec des concentrations connues d'immunoglobulines. Nous n'avons qu'exceptionnellement obtenu une intensité de précipitation trop faible, qui aurait exigé un traitement des plaques au tanin ou au DOPA. Nous n'avons pas tenu compte de ces résultats-ci, car les essais de contrôle montraient que le diamètre de l'anneau ne concordait pas avec les concentrations supposées. Cela s'explique vraisemblablement par le fait que le liquide lacrymal contient également, en quantité variable, un corps protidique ayant une capacité fermentative, le lysozyme. Des essais de blocage spécifique du lysozyme n'ont eu aucun résultat.

Discussion des résultats

Le groupe de contrôle a été constitué par des personnes sans maladie oculaire connue.

Le liquide lacrymal de 80 personnes, soit 146 yeux, a été examiné et deux groupes d'âge ont été formés. Les valeurs des concentrations en immunoglobuline que nous avons obtenues ont été traitées statistiquement et la valeur moyenne, ainsi que la déviation standard et les écarts limites ont été déterminés. Ces valeurs sont reportées dans le tableau ci-après :

DISTRIBUTION, SELON L'ÂGE, DES IMMUNOGLOBULINES CHEZ DES PERSONNES NON ATTEINTES DES MALADIES OCULAIRES.

AGE		IMMUNOGLOBULINES mg %			Nb. PAT.
		A	G	M	
1 - 10	$\bar{M}$	17,58	4,33	2,7 mg %	14
	S	5,69	1,51	1,01 "	
	écart de dispers	9-28	1-6,6	0,4,7 "	
20-80	$\bar{M}$	24,38	4,53	5,08 "	66
	S	7,06	0,75	0,98 "	
	écart de dispers	13-40	3,2-7,8	4,0-6,1 "	
		P < 0,05		P < 0,05	

Elles montrent que les concentrations en immunoglobulines A et M dans le groupe des enfants sont nettement plus basses que dans le second groupe d'âge. Avec l'aide d'un calcul de comparaison par paire, selon

Student, une différence statistiquement significative a été établie (probabilité d'erreur $p = 0,05$). Les résultats relativement bons et l'écart de dispersion minime par rapport à des essais plus anciens sont certainement en relation avec la méthode de détermination améliorée avec plaques L.C. Nous n'avons pu établir de différence entre les sujets féminins et masculins.

L'on voit des infections herpétiques récentes présentant la plus forte hausse en immunoglobuline A et G, alors que les infections non traitées, récidivantes, présentent une concentration supérieure à la valeur moyenne en immunoglobuline A uniquement. L'herpès quiescent, ou bien les infections herpétique récidivantes traitées restent en partie au-dessous, en partie au-dessus de la valeur moyenne de concentration de sujets non malades. Si l'on utilise statistiquement les concentrations en immunoglobuline de 16 patients atteints d'herpès simplex à différents stades, l'on voit, dans le cas d'yeux malades, une légère augmentation de la valeur moyenne de l'immunoglobuline A, mais aussi un écart standard plus grand accompagné d'une largeur de dispersion plus importante. En recourant à l'aide de la méthode Student, nous n'avons trouvé aucune différence statistiquement significative. Cela pourrait être imputé au fait que nous n'avions dans notre matériel que très peu de patients avec des infections virulentes.

RESULTATS STATISTIQUES DE 16 PATIENTS ATTEINTS
DE HERPES SIMPLEX. (AGE MOYEN : 57 a.)

		IgA	IgG	IgM
OEIL ATTEINT	$\bar{M}$	27,1 mg %	5,06 mg %	4,87 mg %
	S	11,0 mg %	1,72 mg %	0,51 mg %
	écart de dispersion	15,6 - 50,6 mg %	3,5 - 9,2 mg %	4,2 - 5,6 mg %
OEIL NON ATTEINT	M	22,9 mg %	4,37 mg %	4,33 mg %
	S	7,4 mg %	0,74 mg %	0,62 mg %
	écart de dispersion	13,0 - 40,1 mg %	3,4 - 6,2 mg %	3,4 - 5,4 mg %

Dans le matériel que nous avons examiné, se trouvait aussi des patients atteints de glaucome simple. Ces résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous :

IMMUNOGLOBULINES LACRIMALES EN mg.% DANS LE GLAUCOME SIMPLE

	NOM	AGE	DIAGN.		IMMUNOGLOBULINE		
					A	G	M
1	G.L. ♀	76 a	glaucome simple	Ⓓ	44,9	4,5	4,7
				G	33,2	9,2	4,1
2	P.G. ♂	62 a	"	Ⓓ	32,4	4,8	5,4
				G	23,1	4,1	4,7
3	M.L. ♀	41 a	"	D	40,0	4,4	4,2
				Ⓔ	62,5	5,5	6,6
4	D.G. ♀	62a	"	Ⓓ	25,1	4,6	7,1
				G	31,3	4,9	3,8
5	SCH.I.♀	82a	"	D	29,1	4,3	5,4
				Ⓔ	41,6	5,1	4,9
Valeur moyenne des yeux atteints					38,8	4,9	5,7
Déviation standard des yeux atteints					15,1	0,41	1,0

L'on peut voir que toutes les concentrations en immunoglobuline A restent au-dessus de la valeur normale des personnes en bonne santé servant au contrôle. Nous pouvons donc confirmer les données de W. Kuehl (1971), qui a déterminé une augmentation, à vrai dire non significative, de la concentration en immunoglobuline A dans le cas des maladies citées plus haut. En nous basant sur la petite largeur de dispersion et au petit écart standard nous pouvons appuyer les indications de Kuehl malgré notre petit nombre de cas. La valeur moyenne des deux autres immunoglobulines G et M ne montre qu'une augmentation minime par rapport aux valeurs normales.

La détermination des immunoglobulines chez des rétinopathes diabétiques a montré des résultats intéressants. Le tableau ci-après présente le traitement statistique des valeurs que nous avons obtenues.

RETINOPATHIE DIABETIQUE

	IMMUNOGLOBULINE			Nb. PAT.
	A	EN mg % G	M	
$\bar{M}$	42,9	4,58	4,85	9
S	18,6	0,99	0,55	
écart de dispers.	25,6-85	3,6 - 6,3	4,1 - 5,6	

Il en ressort qu'une augmentation statistiquement certaine du contenu en immunoglobuline A du liquide lacrymal peut être prouvée, alors que l'autre immunoglobuline ne présente qu'un accroissement de concentration insignifiant. C'est un phénomène que nous ne pouvons pas expliquer actuellement et qui nécessite des examens ultérieurs.

Pour terminer, nous voudrions présenter les résultats des déterminations des immunoglobulines dans le liquide lacrymal dans différents cas de maladies oculaire.

MALADIES	Nb. de patient	Immunoglobulines		
		A	G	M
Herpès simplex	16	(+)	0	0
Glaucoma simplex	5	+	0	(+)
Rétinopathie diabétique	9	+	0	0
Blepharoconjunctivis	1	+	+	+
Vice de réfraction	5	0	0	0
Dégénérescence maculaire	3	0	0	0
Corps étranger cornéen	3	0	0	0
LEGENDE : +, augmentation statistiquement significative. (+), augmentation statistiquement non significative. 0, pas d'écart par rapport aux valeurs normales.				

BIBLIOGRAPHIE

1. ARONSO S.B. & MOORE : Sequential Steps in Acute Inflammation. Amer. J. Ophtal. 67 (1969)
2. BROWN D.C. : Ocular herpes simplex. Invest Ophtal. 10/210 (1971).
3. BROWN D.C., KAUFMAN M.E. : Chronic herpes simplex infection of the adnexa : persistence of virus in the rabbit after enucleation. Arch. Ophtal. 81/837 (1969).
4. BRUNISH R. : The protein components of human tears. Arch. Ophtal. 79/211 (1968).
5. DIXON F.J. : The role of antigen-antibody complexes in disease. Harvey Lect. Ser. 58/21 (1963).
6. DUGGAN ET ALT : The use of Interferon in experimental keratitis : a preliminary report. Ann. Ophtal. Soc. 25/148 (1962).
7. ERIKSON O.F., FEENEY L., EWEN W. Mac : Filter paper electrophoresis of tears. Arch. Ophtal. 55/800 (1956).
8. ERIKSON O.F., HALTEN R., BERG M. : Lacrimal proteins in correlation with the Schirmer Test. Amer. J. Ophtal. 46/12 (1958).
9. KAUFMAN H.E. : Disease of the corneal stroma after herpes simplex infection. Amer. J. Ophtal. 63/878.
10. KAUFMAN H.E., BROWN D.C. and ELLISON E. : Herpes virus in the lacrimal gland, conjunctiva and cornea of man — a chronic infection. Amer. J. Ophtal. 65/32 (1968).
11. KAUFMAN H.E., BROWN D.C. and ELLISON E. : Recurrent herpes in the rabbit and man. Science 156/1628 (1967).
12. KIRCHNER C. : Untersuchungen über das Ausmass der Tränensekretion beim Menschen. Klin. Monatsbl. augenheilkunde 144/412 (1964).
13. KRAUSE V. : Paper electrophoretic studies of the protein components of normal tears. Acta Ophtal. Supplement 53 (1959).
14. KUEHL W. : Der Immunoglobulingehalt der menschlichen Tränenflüssigkeit. Albert v. Graefers Arch. Klin. exp. Opht. 182/76 (1971).
15. LAUSCH R.N., SWYERS J.S., KAUFMAN H.E. : Delayed hypersensitivity to herpes simplex virus in the guinea pig. J. Immunol. 96/981 (1966).

16. LEOPOLD I.H. : Clinical experience with nucleosides in herpes simplex eye infections in man and animals. N.Y. Acad. Sci. 130/181 (1965).
17. LEOPOLD I.H. : Nucleosides in herpes simplex eye infections. N.Y. Acad. Sci 7 (1965).
18. LITTLE J.M. : Herpes simplex keratitis : Current Concepts Current Concepts in Ophthal. 2 (1969).
19. MANCINI G. CARBONARA O. HEREMANS I.F. : Immunochemical Quantitation of antigens by single radial Immunodiffusion. Immunochemistry 2/235 (1965).
20. NAHMIAS A. et Al. : Antibody tho herpes virus hominis type I and II in the rabbit. J. Immunol. 102/956 (1969).
21. NORM M.S. : LACRIMAL APPARATUS TEST. Komplement Acta Ophthal. kbh 43. 43/557 (1965).
22. NOVER A. u. JAEGER W. : Kolorimetrische Methoden zur Messung der Tränensekretion. Klin. Monatsbl. Augenheilkunde 121/419 (1952).
23. PETIT : Herpes simplex keratitis : Current concepts. Current Concepts in Ophth. 2 (1969).
24. von ROETH A. : Über die Tränenflüssigkeit. Klin. Monatsbl. Augenheilkunde 68/598 (1922).
25. SAPSE A.T., STONE W. SERCLAZ E.E. : Protein in human tears. Arch. Ophthal. 81/815/1969.
26. SCHWARTZ J. ROIZMAN B. : Concerning the egress of herpes simplex virus from infected celles : electron and light microscope observations. Virology 38/42 (1969).
27. TOMASI T.B. et ALT : Characteristics of an immune system common to certain external secretion. J. Exp. Med. 121/101 (1965).
28. TOMASI T.B. and ZIGELBAUM S. : The selective occurence of $\gamma 1^A$ globulines in certain body fluides. J. clin. Invest 42/1552 (1963).
29. UNDERWOOD & AL. : Herpes Keratitis in Rabbits. N.Y. Acad. Sci. 7/157 (1965).
30. VAN HORN ET ALT : Mechanism for release of virus particles. Arch. Ophthal. 84 (1970).
31. VILCEK : Interferon. Virology Monographs.
32. WALLIS C. and MELNICK J.L. : Herpes virus neutralization : the role of compliment. J. Immunol. 107/1235 (1971).

